Aus der Strahlenabteilung der Universitäts-Frauenklinik Breslau
(Direktor: Prof. Dr. L. Fraenkel)
und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Breslau
(Vorstand: Prof. Dr. E. Schmitz)

Die Wirkung des Röntgenlichtes auf den Cholesterinstoffwechsel und ihr Ausgleich durch perorale Lipoidzufuhr

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der

Doktorwürde

in der Medizin und Chirurgie einer Hohen Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Magda Kiesel

Mit 5 Bildern

Berlin 1933

Druck von L. Schumacher, N 4

Referent: Prof. Dr. L. Fraenkel
Correferent: Prof. Dr. E. Schmitz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus
„Strahlentherapie“ Band 46, Heft 2
(Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien)

Im letztvergangenen Jahrzehnt hat das Indikationsbereich der Röntgenstrahlen weit über das Gebiet der Bekämpfung maligner Tumoren hinaus erheblich zugenommen. Deshalb erschien es auch notwendig, den Nebenerscheinungen der Strahlentherapie, soweit sie das Allgemeinbefinden der Patienten ungünstig beeinflussen, vermehrte Aufmerksamkeit zuzuwenden. Übereinstimmend wurde in den meisten Fällen, besonders bei intensiver Bestrahlung der Bauchorgane und mangelhaftem Strahlenschutz eine Reihe von Allgemeinerscheinungen, wie Kopfschmerzen, Ohrensausen, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Gewichtsabnahme und eine allgemeine Indisposition des Patienten festgestellt, die Gauß unter dem Begriff „Röntgenkater" zusammenfaßte.

Anfangs hielt man den Röntgenkater für eine Folge der durch die lokale Schädigung erzeugten Entzündung oder Gewebsreaktion, also für eine Abwehrreaktion, die mit der Bestrahlung nichts zu tun hätte. Schließlich erkannte man den ursächlichen Zusammenhang mit der Bestrahlung, als bei länger dauernder Einwirkung der Strahlen die Erscheinungen schon während der Therapie auftraten.

Nach Strauss[1]) bestehen für das Zustandekommen des Röntgenkaters folgende Theorien:

1. Entstehung eines Röntgentoxins,
2. Cholinhypothese nach Werner,
3. Hohe Empfindlichkeit der Lymphozyten (Heinecke, Nürnberger, Ebeler),
4. Einflüsse nitroser Gase, die sich bei der Entstehung hochgespannter Ströme bilden.
5. Absorption der Zerfallsprodukte von Karzinom, Sarkom und leukämischem Gewebe.

[1]) O. Strauss, Strahlenther. Bd. 14, S. 81, 1922.

Werner verlegt seiner Hypothese zufolge den Angriffspunkt der Strahlen in das Lezithin der Zelle. Er fand, daß nach Bestrahlungen das Cholin als Spaltprodukt in dem bestrahlten Gewebe auftrat, und glaubte also das Cholin als das den Röntgenkater auslösende Moment auffassen zu dürfen. Durch Injektionen von Cholin will er auch röntgenkaterähnliche Erscheinungen hervorgerufen haben und spricht deshalb auch von einer „chemischen Imitation der Strahlenwirkung". Da zur Zerlegung des Lezithins viel größere Strahlendosen verwendet werden müssen, als notwendig sind, um eine Strahlenwirkung am Lebenden hervorzurufen, glaubte Werner eine genügende Erklärung in der Annahme gefunden zu haben, daß das Lezithin im Körper durch die Bestrahlung nur labilisiert werde und daß der weitere Abbau durch die Fermente erfolge.

Diese Theorie wurde von H. Heinecke und G. Perthes[1]) abgelehnt mit der Begründung, daß weder bei Röntgen- noch bei Gammastrahlen, sondern nur bei Betastrahlen in enorm hohen Dosen das Cholin gefunden worden ist. Gaehwyler will mit empfindlichen Methoden weder im Blut noch im Harn nach Bestrahlungen Cholin gefunden haben. Ferner wurde festgestellt, daß durch Cholininjektionen andere Erscheinungen hervorgerufen wurden, als dem Röntgenkater entsprachen. Auch die Versuche von Hertwig sprechen gegen die Wernersche Hypothese. Hertwig fand, daß das an Lezithin so reiche Ei durch die Bestrahlung die gleiche Schädigung erfuhr wie der kleine Samenfaden. Die Wirkung der Strahlen kann also nicht an das Lezithin gebunden sein.

Heinecke glaubt vielmehr an eine hohe Empfindlichkeit der Lymphozyten und an eine Absorption der Zerfallsprodukte und führt den Röntgenkater, der in besonders starkem Maße bei Abdominalbestrahlungen in Erscheinung tritt, darauf zurück, daß bei Abdominalbestrahlungen mehr hochempfindliche Zellen getroffen werden, als beim Bestrahlen der Extremitäten. Er fand, daß besonders der lymphatische Apparat nach Bestrahlungen charakteristische Veränderungen aufwies. Makroskopisch waren an der Milz schon deutliche Veränderungen zu erkennen. Sie war stark verkleinert, schlaff und dunkelbraun gefärbt. Histologische Veränderungen waren besonders in den Milzfollikeln zu erkennen, wo starker Zellzerfall eingetreten war, während die Pulpa weniger charakteristische Veränderungen zeigte. In ähnlicher Weise wie die Milz verhielt sich der ganze lymphatische Apparat.

Daß die Entstehung des Röntgenkaters nur auf die Nitrosegase zurückgeführt werden kann, muß ebenfalls abgelehnt werden. Daß aber ein gewisser Teil der Erscheinungen auf dieses Konto gesetzt werden darf, ist daraus zu erkennen, daß Personen, welche sich in Räumen befanden, die sie vor direkter wie indirekter Bestrahlung schützten, auch über leichte Ermüdungserscheinungen zu klagen hatten. Da aber in neuerer Zeit durch die moderne Apparatur die Entstehung und Verbreitung von Nitrosegasen auf ein Minimum reduziert wurde, also die Gase, es handelt sich hier um salpetrige Säure und Ozon, nur noch in geringen Mengen vorhanden sind, ist kaum anzunehmen, daß durch sie Vergiftungserscheinungen in so hohem Maße, wie sie in manchen Fällen auftreten, ausgelöst werden können.

[1]) H. Heinecke und G. Perthes, Lehrb. d. Strahlenther. Bd. 1, S. 757, 1925.

Die Annahme, daß der Röntgenkater durch Absorption von Zerfallsprodukten aus Karzinom, Sarkom und leukämischem Gewebe, also durch Absorption von nur krankem Gewebe hervorgerufen wird, entbehrt ebenfalls jeglicher Begründung und kann insofern abgelehnt werden, als bei Kastrationsbestrahlungen der hierbei auftretende Röntgenkater durch eine Absorption der oben aufgeführten Zerfallsprodukte nicht in Frage kommen kann, da es sich hier meistens um Bestrahlungen von biologisch wenig veränderten Geweben handelt.

In neuerer Zeit hat man durch viele, in allen Richtungen durchgeführte Versuche am Menschen und am Tier festgestellt, daß im Körper befindliche Stoffe, die zum normalen Ablauf der Lebensvorgänge in einem bestimmten Zustande und in einem konstanten Verhältnis zueinander vorhanden sein müssen, durch die Röntgenstrahlen verändert wurden, so daß man sich jetzt den Röntgenkater als Folge dieser Erscheinungen denken kann.

So wurden von A. Mahnert und H. Zacherl[1]) bei den Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf den Stoffwechsel und die Körpersäfte festgestellt, daß die Stickstoffausscheidung im Harn in sämtlichen von ihnen untersuchten Fällen (alles Karzinome) nach der Bestrahlung gegenüber dem Ausgangswert herabgesetzt gewesen ist. Die Aminosäureausscheidung im Harn dagegen war erhöht. (Dies waren ebenfalls nur Fälle von malignen Tumoren und Tuberkulose.)

E. Urbach und G. Sicher[2]) prüften ausgiebig die Stickstoffverhältnisse von Haut und Blut bei experimentellem Röntgenkater. Sie bestrahlten Hunden, denen vor dem Versuch Blasenfisteln angelegt worden waren und die im Stickstoff- und NaCl-Gleichgewicht waren, isoliert die Leber- und Milzgegend. Bestrahlungsdosis war 18 H, Filter = 0,5 Zn + 1 mm Al. Die Untersuchungen ergaben bei Bestrahlungsdosen, die einen Kater zur Folge hatten, einen bedeutenden Anstieg des Gesamt- und Reststickstoffs in Haut und Blut, und zwar lag der Hauptanteil dieses Anstiegs beim Harnstoff-N. Dagegen kam es bei Bestrahlungsdosen, die keinen Röntgenkater hervorriefen, zu einer bedeutenden Reststickstofferhöhung nur in der Haut.

Der Blutzuckerspiegel sowie der Bilirubingehalt wurden von Mahnert und Zacherl im Blut erhöht gefunden. Die Beeinflussung der Körpersäfte soll hier ebenfalls kurz angeführt werden.

Bei der Untersuchung des Blutes hatten beide Autoren folgende Ergebnisse. Das Verhalten der Erythrozyten wies keine bestimmten Veränderungen auf, sondern verhielt sich in verschiedenen Fällen verschieden. In ihren Untersuchungen versuchten Mahnert und Zacherl das Blut durch drei verschiedene Grade der Bestrahlung zu beeinflussen, wobei die Strahlenwirkung ersten Grades (ganz kleine Dosen) immer ausgleichbar war, die Strahlenwirkung zweiten Grades ausgleichbar sein konnte, und die Strahlenwirkung drittes Grades irreversibel war, also Kastration oder radiogenes Karzinom zur Folge hatte. Dabei stellten

---

[1]) A. Mahnert und H. Zacherl, Strahlenther. Bd. 16, S. 163, 1924.

[2]) E. Urbach und G. Sicher, Z. exper. Med. Bd. 76, H. 3—4, S. 497, 1931.

sie in bezug auf die Leukozyten fest, daß bei allen Graden der Bestrahlung eine kurz anhaltende Leukozytose zu finden war, die dann bei stärkerer Dosierung in eine verschieden lang anhaltende Leukopenie überging. Ebenso wurde für die Lymphozyten bei Strahlenwirkung zweiten Grades eine absolute Lymphopenie und bei Strahlendosen dritten Grades ein Lymphozytensturz festgestellt. Das Verhalten des Serumtiters, der normal bis 50 ÂE. gefunden wurde, und der schon bei verschiedenen Krankheiten erhöht war (bis 110 ÂE. bei Tbc. lymph.), stieg aber nach der Bestrahlung noch weiter an, um erst am 7.—9. Tag wieder zum Ausgangswert zurückzukehren. Das CO_2-Bindungsvermögen wurde in den meisten Fällen (meistens Karzinom) herabgesetzt gefunden. Die Blutgerinnungszeit wurde von ihnen stets verlängert gefunden. Dieselben Ergebnisse hatten auch Domarus, Salle, Kohom, Szenes, Seitz und Wintz[1]). Dagegen fanden Grinef, v. d. Velden, Szenes, Stephan, Neuffer und Mueller[1]) eine Beschleunigung, und zwar wurde in den meisten Fällen bei mittlerer Dosis eine initiale Verzögerung festgestellt, die nach 2—3 Stunden in eine Beschleunigung überging. Die Senkungsgeschwindigkeit verhielt sich im allgemeinen ganz verschieden. Mahnert und Zacherl fanden sie nach einer intensiven Bestrahlung beschleunigt, und zwar wurde gleichzeitig bei erhöhter Sedimentierungsgeschwindigkeit ein erhöhter Cholesteringehalt gefunden und bei verlangsamter Sedimentierung ein erniedrigter Cholesteringehalt. Eine Ausnahme bildete das Blut von Karzinomkranken, bei denen die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten auffallend beschleunigt gefunden wurde. Die Ausschüttung von Lipoiden ins Blut bei Karzinomkranken wird darauf zurückgeführt, daß der Körper nach der Röntgenbestrahlung durch die Ausschwemmung von Cholesterin seine Leistungsfähigkeit zu steigern sucht, da ja dem Cholesterin eine große Schutzwirkung gegenüber Infektionskrankheiten zugeschrieben wird.

Die Gesamtheit der Veränderungen ist also nach Ansicht beider Autoren in den Veränderungen der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Blutserums und Plasmas zu suchen.

Nach jetziger allgemeiner Ansicht werden durch die Bestrahlung die Lipoide labilisiert. Jedoch ist dabei die Wirkung auf die im Körper befindlichen Lezithine, deren Reindarstellung bisher nicht möglich war, experimentell noch nicht nachweisbar. Der Einfluß des Röntgenlichtes auf den Cholesterinstoffwechsel soll an Hand der vorliegenden Literatur ausführlich beschrieben werden.

Roffo und Correa[2]) stellten fest, daß nach einer Bestrahlung von Cholesterin, das in 0,02%igem Chloroform aufgelöst war, dieses nicht mehr nachgewiesen werden konnte (Liebermannsche Reaktion). Bei Cholesterinkristallen wurden keine nachweisbaren Veränderungen gefunden.

O. Strauss[3]) verlegt den Angriffspunkt der Strahlen in die Zellkolloide. Lezithin und Cholesterin gelten dabei als Antagonisten. Das Cholesterin arbeitet der Hämolyse entgegen, das Lezithin setzt die Erythrozytenresistenz herab. Das Cholesterin führt eine Isolierung der roten Blutkörperchen herbei, das Lezithin

---

[1]) Lehrb. d. Strahlenther. Bd. 1, S. 780, 1925.
[2]) Roffo und Correa, Strahlenther. Bd. 19, S. 541, 1925.
[3]) O. Strauss, Strahlenther. Bd. 16, S. 195, 1924.

vermindert sie oder hebt sie völlig auf. Bei Phagozytose ist der Antagonismus von Stuber[1]) bei Wachstumserscheinungen von Robertson[2]) beschrieben worden. Ferner spielt das Cholesterin-Phosphorverhältnis bei den Atmungsvorgängen eine Rolle[3]). Ist dieses Verhältnis gestört, wie z. B. bei der Beriberi, dann kommt es zu den schwersten Störungen im Organismus. Ferner ist zu beachten, daß das Cholesterin durch seine Fähigkeit, Giftstoffe abzulenken und pathologische Stoffwechselvorgänge durch eine antifermentative Wirkung zu hemmen, den Körper zu schützen imstande ist. Außerdem spielen die Cholesterine eine wichtige Rolle bei der Mobilisierung, dem Transport und dem Aufbau der Fette. Das Lezithin hat auch hierbei eine gegenteilige Wirkung.

Da das Cholesterin auch einen Bestandteil der Zellmembran bildet, muß also nach der Bestrahlung die Durchlässigkeit der Membran eine erhöhte sein, und da eine verringerte Wirkung des Cholesterins eintritt, muß der Einfluß des Lezithins erhöht werden. Ebenso ist auch das Zellprotoplasma wegen seines Cholesteringehaltes sehr strahlenempfindlich.

Es ist bekannt, daß in der Narkose das Cholesterin durch die lipoidlöslichen Körper aus der Nervenzelle herauswandert. Ebenso kommt es durch Absorption von Röntgenstrahlen zu einer Cholesterinauswanderung, die Nervenzelle verarmt an Cholesterin, äußerlich imponiert dieser Zustand als Röntgenkater.

Wie bereits erwähnt, tritt der Röntgenkater nach Beobachtung vieler Röntgenologen besonders stark nach Bestrahlung der Bauchorgane auf. Die experimentelle Medizin[4]) glaubt die Kupferschen Sternzellen als Cholesterinspeicher ansehen zu dürfen und mißt daher der Bestrahlung der Leber große Bedeutung bei, besonders also in bezug auf Cholesterinablagerung und -abgabe. „Alle Bestrahlungen, bei denen die Leber selbst getroffen wird oder wo sie unmittelbar in der Nähe des Strahlungskegels liegt, müssen daher von schweren Allgemeinerscheinungen infolge erhöhter Cholesterinabgabe gefolgt sein."

Aus Versuchen von Heinecke und Perthes[5]) ist bekannt, daß an der Leber des Menschen keine deutliche Strahlenwirkung nachzuweisen ist. Auch bei ausgewachsenen Tieren treten bei mittleren und höheren Dosen keine Veränderungen auf, erst bei Höchstdosen können Epithelveränderungen erkannt werden. Bei jungen Tieren dagegen fand man eine weitgehende Degeneration, die bis zur völligen Nekrose des Epithels und zur Schrumpfung des ganzen Organes ging Die funktionelle Beeinflussung besteht nach Menetier[6]) in einer ansteigenden Zuckerausscheidung nach Leberbestrahlung.

---

[1]) Stuber, Biol. Zschr. Bd. 51, S. 211, 1913.

[2]) Robertson, Studies of Electropathology, London 1918, zit. nach Brinkmann.

[3]) Hess, Z. physiol. Chem. Bd. 117, S. 284, 1921 und Bd. 119, S. 176, 1922.

[4]) O. Strauss, Strahlenther. Bd. 14, S. 81, 1922.

[5]) Heinecke und Perthes, Lehrb. d. Strahlenther. Bd. 1, S. 788, 1925.

[6]) M. Menetier, Lehrb. d. Strahlenther. Bd. 1, S. 788, 1925.

Um die Cholesterinproduktion der Leber zu kontrollieren, wurden von M. v. Babarczy[1]) Tierversuche angestellt. Den Tieren wurden Gallenblasenfisteln angelegt und dann wurden sie bestrahlt. Nach der Bestrahlung fand man gegenüber dem Ausgangswert größere Mengen dunklerer Galle, in der das Cholesterin um das 4fache vermehrt gefunden wurde. Allmählich gingen Gallenmenge und Cholesteringehalt zurück, um nach einigen Tagen bei dem Ausgangswert angelangt zu sein. Bei diesen Versuchen wurde, solange vermehrter Gallenfluß beobachtet werden konnte, der Cholesterinspiegel im Blut konstant gefunden, und man nahm daher an, daß es sich bei der Cholesterinerhöhung um eine starke Mobilisation der Leber handele; erst nachdem die erhöhte Gallenproduktion wieder aufgehört hatte, konnte ein Cholesterinanstieg im Blut festgestellt werden. Es ist demnach der Cholesteringehalt im Blut nach der Bestrahlung „durch zwei entgegengesetzte Faktoren beeinflußt, und zwar erhöht durch Cholesterinmobilisierung und erniedrigt durch vermehrte Cholesterinausscheidung der Leber". Der Cholesteringehalt des Blutes nach Bestrahlung ändert sich also nach Ansicht des Autors derart, daß er sich direkt oder nach einer vorübergehenden Senkung erhöht.

Dieselbe Ansicht, daß der Cholesteringehalt des Serums beträchtlich zunimmt, äußerte ursprünglich auch O. Strauss[2]). Später[3]) korrigierte er seine Ansicht dahingehend, daß das Cholesterin, das den Angriffspunkt für die Strahlen bildet, in den meisten Fällen, auch beim Karzinom, durch die Bestrahlung stark vermindert wird.

Ausführliche Tierversuche über den Einfluß von Röntgenstrahlen wurden von Levy-Dorn und Burgheim[4]) in bezug auf das Verhalten des Cholesterins angestellt. Es wurden Hunde, deren Normal-Cholesterinspiegel vorher bestimmt worden ist, bestrahlt, und nach der Bestrahlung wurde in bestimmten Zeitabschnitten Blut untersucht. Man fand, daß 2 Stunden nach der Bestrahlung mit geeigneter Dosis der Cholesterinspiegel im Blut stark gesunken war, daß er aber schon am nächsten Tage, 24 Stunden nach der Bestrahlung, nahezu bis zu seinem Ausgangswert wieder angestiegen war, um erst wieder nach 6 Wochen nach anfänglich leichtem Anstieg und späterem leichtem Abfall wieder konstant zu bleiben. Dieselben Versuche wurden von Burgheim auch am kranken Menschen gemacht. Auch hier fand sich nach vorher recht konstantem Cholesterinspiegel 4 Stunden nach der Bestrahlung ein fast völliges Verschwinden des Cholesterins aus dem Blut mit gleichzeitigem Auftreten eines Röntgenkaters. Nach 24 Stunden stellte sich ein Cholesterinanstieg bei einigermaßen gutem Wohlbefinden heraus. Eine Ausnahme bildeten bei diesen Versuchen nur Karzinom- und Sarkomkranke. Burgheim fand im Gegensatz zu O. Strauss, daß nur bei diesen Erkrankungen nach der Bestrahlung die Cholesterinkurve deutlich anstieg, daß also auch bei diesen Kranken kein Röntgenkater eintrat. Nach gelungenen Radikaloperationen sollen wieder Katererscheinungen eingetreten sein, während bei nur teilweiser Entfernung des Neoplasmas niemals Katererscheinungen beobachtet worden sind. Das Verhalten des Cholesterinspiegels ist daher als Differentialdiagnose zwischen Malignität und Benignität vorgeschlagen worden. Gleichzeitig wurde gefunden,

---

[1]) M. v. Babarczy, Strahlenther. Bd. 19, S. 531, 1925.
[2]) O. Strauss, Strahlenther. Bd. 14, S. 81, 1922.
[3]) O. Strauss, Strahlenther. Bd. 16, S. 195, 1924.
[4]) M. Levy-Dorn und F. Burgheim, Strahlenther. Bd. 22, S. 538, 1922.

daß Karzinomkranke stets einen hohen Cholesteringehalt des Serums hatten bei einem schon relativ hohen Gesamtcholesteringehalt. Es ist auch bei anderen als Karzinomkranken in 1 cm^3 Serum weniger Cholesterin gefunden worden als in 1 cm^3 Blut; bei Karzinomkranken war das Umgekehrte der Fall. Dieses Verhalten erklärte man sich so, daß nach der Bestrahlung die strahlenempfindlichen Blutkörperchen, besonders die an Cholesterin reichen Leukozyten ihr Cholesterin an das Serum abgeben, daß also bei fallendem Gesamtblutcholesteringehalt ein gleichzeitiger Cholesterinanstieg im Serum zu verzeichnen war.

Im großen ganzen übereinstimmende Resultate teilten Jacobs und Montogima[1]) mit. Sie machten allerdings auch noch bei den einzelnen Krebsstadien Unterschiede, d. h. sie fanden nach Bestrahlung einen Cholesterinabfall bei kachektischen Patienten und solchen, die durch Operation geheilt, beziehungsweise zur Zeit der Bestrahlung noch rezidivfrei waren, sowie einen Cholesterinanstieg bei Karzinomatösen mit gutem Ernährungszustand.

Hubert[2]) untersuchte den Cholesterinspiegel im Serum bei Patienten, denen während einiger Tage Standardkost gegeben wurde. Er fand, daß nach Bestrahlung bei karzinomatösen Kranken ein ausgesprochener Cholesterinsturz eingetreten war, wogegen bei klinisch geheilten Karzinomfällen und bei gutartigen klimakterischen Metrorrhagien ein Anstieg zu verzeichnen war.

Über das Verhalten des Cholesterinspiegels bei Karzinomkranken und karzinomfreien Patienten hat Hoehne[3]) Untersuchungen angestellt.

Auch hier ist bei Karzinomkranken nach Bestrahlung in der Regel ein Cholesterinsturz eingetreten, während bei anderen, nicht karzinomatösen Frauen eine Cholesterinzunahme beobachtet wurde.

Daß der Körper mit äußerster Kraft seinen Lipoidspiegel zu erhalten sucht, insbesondere den Cholesterin- und Phosphatspiegel des Gehirns und der parenchymatösen Organe, daß sogar noch ein normaler Lipoidspiegel beim verhungerten Tier gefunden wird, will Beumer[4]) durch seine Versuche bewiesen haben.

Schon lange bevor man die Ursachen für das Auftreten des Röntgenkaters gekannt hatte, ist man auch bemüht gewesen, die Patienten von den üblen Nebenerscheinungen, welche die durch ihre Krankheit schon geschwächten Körper noch mehr entkräfteten, zu befreien.

Wagner[5]) hat zur Bekämpfung des Röntgenkaters $CaCl_2$, NaCl und Traubenzucker peroral und intravenös vorgeschlagen, die Erfolge blieben jedoch mäßig.

C. J. Gauß[6]) empfahl Bettruhe, Injektionen von Narkophin oder Skopolaminmorphium, NaBr 5,0 in 50 Tee per Klysma, Lobelin vor der Bestrahlung 0,01 subkutan, NaCl zur Erhaltung der Sympathikushypertonie u. a. m.

Es war eine große Reihe von Mitteln, die aber alle nicht den gewünschten Erfolg hatten.

Neuerdings, seitdem bekannt war, daß das Auftreten eines Röntgenkaters von einem Absinken des Cholesterinspiegels abhängig ist, hat

---

[1]) Jacobs und Montogima, Z. Krebsforschg. Bd. 26, S. 57, 1928.
[2]) Hubert, Kl.W. 1928, Nr. 5, S. 208.
[3]) H. Hoehne, Arch. Gynäk. Bd. 146, S. 1, 1931.
[4]) Beumer, D. m.W. 1925, Nr. 6, S. 230.
[5]) Wagner, D. m.W. 1929, Nr. 8.
[6]) C. J. Gauß, Lehrb. d. Strahlenther. Bd. 1, S. 392, 1929.

man versucht, das durch die Bestrahlung entstandene Defizit an Cholesterin durch Verabreichung eines Cholesterinpräparates zu decken.

Über die Art und Weise der Wirkung von verabreichtem Cholesterin ist durch Arbeiten von Cashin und Morawek[1]) bekannt, daß kolloidales Cholesterin Katzen eingespritzt in wenigen Augenblicken tödlich wirkte, daß es aber zusammen mit Lezithin völlig unschädlich war.

In allerletzter Zeit zeigte Degwitz[2]) in Untersuchungen an Paramäzien und Erythrozyten, daß die Lipoide schon in physiologischer Konzentration, aber allein an die Zelle gebracht, als allerschwerstes Zellgift funktionierten, daß sie aber für die Infusorien völlig verträglich sind, wenn sie in geeigneter Mischung gegeben werden.

Daß es möglich ist durch Verabreichung von Lipoiden eine Lipämie zu erzeugen, ist durch die Arbeit von Milbradt[3]) bekannt.

A. Wagner[4]), Wittkowski[5]), H. Schneider[6]) u. a. glaubten gute Erfolge mit einem Cholesterin-Lezithin-Präparat, Colsil[7]) gehabt zu haben, das in Form von Tabletten bis zu 10 Stück an die Patienten abgegeben wurde, und zwar erhielten die Kranken vor der Bestrahlung 2 Tabletten in einem Schluck Wasser und nach der Bestrahlung stündlich je eine. In vielen Fällen blieb daraufhin der Röntgenkater völlig aus.

Genauere Untersuchungen über die Wirkung von Colsil am bestrahlten Menschen wurden auch von Hummel[8]) angestellt. Er behandelte nur Patientinnen, bei denen nach der ersten Bestrahlung deutlicher Kater eingetreten war. In einem Viertel der Fälle wurde eine Unterdrückung des Katers festgestellt. In 37 von 106 Fällen (alles maligne Tumoren) wurden bei wiederholter Bestrahlung erneute unverminderte Beschwerden beobachtet, während bei den restlichen Kranken geringe Besserung eintrat.

Eigene Untersuchungen.

Experimentell geprüft wurde das Verhalten des Cholesterinspiegels bei Tier und Mensch vor und nach intensiver Bestrahlung mit kurzwelligem Röntgenlicht mit und ohne therapeutische Lipoidzufuhr.

1. Tierexperimentelle Untersuchungen.

Es soll zunächst die technische Anordnung der an Kaninchen vorgenommenen Tierversuche näher ausgeführt werden.

Als Grundlage für die späteren Versuche wurden zunächst die normalen Tagesschwankungen des Cholesterinspiegels der Tiere festgestellt, um damit für das Gesamtergebnis eine fehlerhafte Deutung eventueller Wertveränderungen

---

[1]) Cashin und Morawek, Amer. J. Physiol. Bd. 82, S. 294, 1927.
[2]) Degwitz, Kl.W. 1929, Nr. 49.
[3]) Milbradt, Biochem. Z. Bd. 223, H. 4/6, 1930.
[4]) l. c.
[5]) Wittkowski, M. Kl. 1929, Nr. 50.
[6]) H. Schneider, Strahlenther. Bd. 32, S. 205, 1929.
[7]) Hersteller: Chemische Fabrik Grünau, Berlin-Grünau.
[8]) Hummel, Strahlenther. Bd. 38, S. 308, 1930.

zu vermeiden, die nicht auf Strahlenwirkung beruhen. Die Kaninchen wurden bei diesen Vorversuchen unter denselben Bedingungen gehalten wie in den Hauptversuchen. Zu diesem Zwecke mußte den Tieren im Laufe eines Tages 3mal Blut entnommen werden. Das Blut wurde aus der Ohrvene genommen und analysiert. Für jede Analyse wurden 5 cm³ Plasma gebraucht. Das Plasma wurde nach Bloor in Äther-Alkohol, 1 : 3, enteiweißt, in einem 100-cm³-Kolben aufgefüllt 24 Stunden lang stehen gelassen und dann in einem Teil des Filtrates die Cholesterinbestimmung nach Bloor, Allen und Pelkan[1]) und in einem anderen Teil die Phosphatidbestimmung nach der Methode von Fiske und Subbarow[2]) gemacht.

Der Grund für die Phosphorbestimmung war, festzustellen, ob der Phosphorgehalt, der, wie in der Literaturangabe ausführlich beschrieben wurde, in einem antagonistischen Verhältnis zu dem Cholesterin steht, sich bei Veränderungen des Cholesterinspiegels in entsprechender Weise verhalte.

Alle Tiere wurden auf dieselbe Weise ernährt. Ihr gewöhnliches Futter bestand aus Heu, Rüben, Hafer und Brot. Alle Versuchstiere bis auf zwei (Kaninchen 12 und 13) befanden sich, bevor die Versuche angefangen worden sind, schon längere Zeit bei dieser Kost, so daß die Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch ein wechselnd lipoidhaltiges Futter möglichst ausgeschaltet wurde und also der Cholesterinspiegel auf diese Weise ungefähr auf einer konstanten Höhe gehalten wurde. Der für Kaninchen relativ hohe Ausgangswert muß wohl auf das lipoidreiche Futter zurückgeführt werden. Daß diese Annahme berechtigt ist, sehen wir an zwei Kaninchen, die kurz nach ihrer Anschaffung in den Versuch kamen. Bei diesen beiden Tieren wurde schon bei den ersten Analysen ein im Verhältnis zu den anderen Tieren niedriger Cholesterinwert festgestellt, der dann nach einem Verbleib dieser Tiere von ungefähr 2 Wochen bei dem oben angeführten Futter bei dem einen Tier deutlich anstieg.

Die Blutproben für die Tagesschwankungen wurden, wie bereits oben erwähnt, 3mal entnommen, und zwar früh um 9 Uhr, mittags um 12 Uhr und abends um 6 Uhr. Die so gefundenen Werte sind in Tabelle I angegeben.

Tabelle I.

Cholesterinmengen in mg %, die bei 3 Blutentnahmen im Laufe eines Tages festgestellt worden sind.

9 Uhr	12 Uhr	18 Uhr
66	57	66

Es wurden, was für die Beurteilung aller weiteren Ergebnisse von entscheidender Bedeutung ist, durchweg minimale, praktisch belanglose Wertveränderungen ermittelt.

Darüber hinaus kam es darauf an, an nicht bestrahlten Kaninchen den Stand, bzw. den Wechsel des Cholesterinspiegels zu den gleichen Zeitpunkten festzustellen, zu denen auch in den Hauptversuchen die Blutanalysen gemacht worden sind. Die hierbei gewonnenen Resultate sind in Tabelle II verzeichnet.

---

[1]) Bloor, Allen und Pelkan, J. of biol. Chem. Bd. 52, S. 191, 1922.

[2]) Fiske und Subbarow, J. of biol. Chem. Bd. 66, S. 357, 1925.

Tabelle II.

Schwankungen des Cholesterinspiegels, die zu den Zeiten beobachtet worden sind, bei denen auch in den Hauptversuchen die Punktionen gemacht worden sind. Cholesterinmengen in mg %.

Kaninchen Nr.	1. Tag 11 Uhr 30 Min.	1. Tag 18 Uhr	2. Tag 11 Uhr 30 Min.
1	31	38	27
2	29	32	28

Es ist hiernach ohne weiteres ersichtlich, daß der Cholesterinspiegel beim unbehandelten Tier nahezu gleich blieb. Bis auf geringe Schwankungen, die teilweise noch im Bereich der Fehlergrenze des Verfahrens liegen, ist also eine Konstanz des Cholesterinspiegels unserer Versuchstiere vor der Strahlenbehandlung zu den oben angeführten Zeiten erwiesen.

Die Hauptversuche bei den Kaninchen bestanden aus zwei voneinander getrennten Versuchsreihen. In der ersten wurde das Verhalten des Cholesterinspiegels vor und nach Röntgenbestrahlung festgestellt. Hier wurde den Tieren 4mal Blut entnommen. In der zweiten Versuchsreihe ist der Cholesterinspiegel durch Verabreichung des Cholesterin-Lezithin-Präparates „Colsil" beeinflußt worden. Auch hier sind wieder 4 Blutentnahmen gemacht worden.

Die Tiere wurden wegen der Dauer eines Versuches, der sich über 3 Tage erstreckte, nicht nüchtern gelassen, da befürchtet werden mußte, daß durch das Hungern eine Beeinflussung des Lipoidspiegels eintreten könnte. Außerdem mußten die Tiere, die durch die Bestrahlung geschwächt waren, sehr geschont werden, um noch die zweite Versuchsreihe auszuhalten. Ein Teil der Tiere ging trotz schonendster Behandlung einige Tage nach der Bestrahlung zugrunde.

Die Kaninchen erhielten morgens um 7 Uhr, also ungefähr $4^1/_2$ Stunden vor der ersten Blutentnahme, ihr gewöhnliches Futter. Um $^1/_2$12 Uhr wurde ihnen zum erstenmal Blut zur Analyse entnommen. Darauf erhielten sie an diesem Tage abends und am nächsten Morgen wieder um 7 Uhr Futter. Am 2. Tage früh 8 Uhr wurden sie bestrahlt und ungefähr $2^1/_2$ Stunden nach Beendigung der Bestrahlung wurde um $^1/_2$12 Uhr wieder Blut entnommen. Die Strahlendosis bestimmte sich übereinstimmend bei allen Tierversuchen durch folgende Daten: Abdominalfeld Tubus 10 × 15 in 23 cm FH., 4 mA, 180 kV, 0,8 Cu, 72 Minuten. Die Röntgenenergie wurde erzeugt durch die Stabilivoltanlage von Siemens-Reiniger-Veifa und appliziert mit Hilfe der Holfelder-Kanonenapparatur der gleichen Firma.

Die 3. Blutentnahme fand ungefähr 6 Stunden, die 4. und letzte Entnahme der 1. Versuchsreihe 24 Stunden nach beendeter Bestrahlung statt. Von diesen 4 Blutentnahmen sind 3 (die 1., 2. und 4.) um dieselbe Tageszeit, $^1/_2$12 Uhr, erfolgt, um möglichst unter denselben Bedingungen zu arbeiten und die normalen Tagesschwankungen auszuschalten. Die jedesmalige Blutmenge betrug 8 cm³. Die Untersuchungen wurden, wie schon oben erwähnt, im Blutplasma gemacht. Zu diesem Zweck wurde das Blut mit ungelöstem Natriumzitrat flüssig gehalten. In jedem Falle wurden zur Verbesserung der endgültigen Werte Parallelversuche angestellt.

Die 2. Versuchsreihe beschäftigte sich mit dem eventuellen Ausgleich des durch die Röntgenbestrahlung eingetretenen Verlustes an Cholesterin durch per-

orale Verabreichung des Cholesterin-Lezithin-Präparates „Colsil". Dieses Präparat wurde vor der Verabreichung auf seinen Cholesteringehalt untersucht, und es fanden sich in jeder Tablette etwa 75 mg. Es mußten also, um den Verlust einigermaßen decken zu können, wenigstens 5 Tabletten, also ungefähr 350 mg gegeben werden. Die Tabletten wurden fein zerrieben und mit 5 cm³ Öl vermischt, erwärmt, bis das Öl leicht flüssig wurde, und dann mittels einer Rekordspritze durch die Magensonde dem Tier eingegeben[1]).

Die Blutentnahmen sind in der 2. Versuchsreihe in derselben Weise angeordnet gewesen wie in der ersten. Das Cholesterinpräparat ist den Tieren morgens um $^3/_4$7 Uhr gegeben worden, also ungefähr $1^1/_4$ Stunde vor der Bestrahlung. Außerdem erhielten die Tiere wie gewöhnlich ihr Futter.

Bevor zu der Besprechung der Resultate übergegangen wird, soll hier noch ein kurzes Wort über die Aderlaßlipämie gesagt werden. Es könnte bei unseren Versuchen der Einwand gemacht werden, daß ein Anstieg des Cholesterinspiegels infolge der abgenommenen Blutmengen, die für Kaninchen doch immerhin relativ hoch sind, eingetreten sei. Aus einer Anzahl von Versuchen glauben wir jedoch schließen zu dürfen, daß dies bei den von uns untersuchten Tieren nicht eingetreten ist. So wurde z. B. ein Tier zweimal bestrahlt, erstmalig mit der halben oben angegebenen Strahlenmenge, das andere Mal mit der vollen Dosis. Das Ergebnis blieb in beiden Versuchen insofern negativ, als es beide Male nur zu ganz unwesentlichen Schwankungen des Cholesterinwertes kam. Ebenso verhielt es sich bei einigen anderen Tieren, die nur zwecks Feststellung der normalen Tagesschwankungen beobachtet wurden. Bei letzteren wurden allerdings nur 3 Blutentnahmen im ganzen gemacht, diese aber im Laufe eines einzigen Tages, während sich die 4 Entnahmen der eigentlichen Versuchsreihe auf 3 Tage verteilten. Auch bei den 3mal punktierten Tieren wurde keine wesentliche Erhöhung im Sinne einer Aderlaßlipämie beobachtet. Es kann also der Einwand wesentlicher Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch das mehrmalige Entnehmen von je 8 cm³ Venenblut als widerlegt gelten. Bei der von Milbradt[2]) beschriebenen Aderlaßlipämie handelte es sich allerdings um Blutmengen bis zu 800 cm³ innerhalb einiger Tage.

Die Hauptversuche umfaßten 15 Versuchstiere und gliederten sich, wie oben erwähnt, in zwei Teile. In dem ersten Teil sollte die Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch Röntgenbestrahlung festgestellt werden, und im zweiten Teil beschäftigten wir uns mit dem Einfluß der Substitutionstherapie bei bereits eingetretenem Röntgenkater.

Alle 15 Tiere kamen in die 1. Versuchsreihe. Vorerwähnt sei noch, daß unter Nr. 1 und Nr. 11 dasselbe Tier angeführt ist. Der Unterschied zwischen beiden im Grunde gleichartigen Untersuchungen besteht darin, daß erstmalig die Hälfte der nachträglich applizierten Zusatzdosis verabfolgt wurde. Der Cholesterinwert des Tieres veränderte sich weder nach der 1. noch nach der 2. Be-

[1]) Der Versuch, die Tabletten den Tieren in Wasser gelöst einzugeben, scheiterte völlig. Zwei so behandelte Tiere bekamen nach der Bestrahlung einen derartig plötzlichen und heftigen Durchfall, daß eine Resorption des Cholesterins bei den ohnehin schlechten Resorptionsverhältnissen des Kaninchendarmes nicht eintreten konnte.

[2]) Milbradt, Biochem. Z. Bd. 223, S. 297, 1930.

strahlung nennenswert. Die geringen Schwankungen, die beide Male eingetreten sind, können wohl teils als Analysenfehler, teils als normale Tagesschwankungen angesprochen werden. Das Befinden des Tieres nach beiden Bestrahlungen war auch in Übereinstimmung hiermit völlig normal. Es ist dies das einzige Tier, das in dieser Weise reagierte.

Von den 14 in der oben beschriebenen Weise behandelten Tieren reagierten, wie Tabelle III zeigt, 11 derart, daß schon $2^1/_2$ Stunden nach der Bestrahlung ein wesentlicher Absturz der Cholesterinmenge im Plasma stattgefunden hatte.

Bei dreien dieser Tiere war es aus technischen Gründen nicht möglich, alle 4 Blutentnahmen zu machen, da die Ohrvenen der Tiere mangelhaft waren und wir bei der 2. und 3. Blutentnahme eine Herzpunktion der durch die Bestrahlung erheblich beeinträchtigten Tiere für gefährlich hielten. Wir begnügten uns hier mit 3 Blutproben, die ausreichend den wesentlichen Verlauf der Cholesterinkurve übersehen lassen.

Tabelle III.

Verhalten des Cholesterinspiegels vor und nach Bestrahlung.
Cholesterinmengen in mg %.

Kaninchen Nr.	Cholesterin-ausgangswert	$2^1/_2$ Stunden nach Bestrahlung	Prozentualer Cholesterin-verlust	6 Stunden nach Bestrahlung	Prozentualer Cholesterin-verlust	24 Stunden nach Bestrahlung	Prozentuale Cholesterin-veränderung	Katererscheinungen
I. Durch Röntgenstrahlen verminderte Cholesterinwerte.								
2	88	27	69,3 —	34	61,4 —	78	11,4 —	Dauernder Speichelfluß, tränende Augen.
3	119	41	65,5 —	69	42,0 —	90	24,4 —	Keine Nahrungsaufnahme innerhalb 24 Stunden.
4	105	28	73,7 —	59	43,8 —	68	35,2 —	do.
5	100	69	31,0 —	66	34,0 —	76	24,0 —	do.
7	70	—	—	50	28,6 —	58	17,1 —	do.
8	57	43	24,6 —	—	—	68	19,3 +	do.
9	90	75	16,7 —	—	—	66	26,7 —	—
12	26	Spuren	—	Spuren	—	39	50,0 +	Durchfälle, Speichelfluß, tränende Augen, keine Nahrungsaufnahme.
13	17	Spuren	—	Spuren	—	22	29,4 +	do.
14	32	18	43,7 —	17	46,9 —	37	15,6 +	Keine Nahrungsaufnahme innerhalb 24 Stunden.
15	68	34	50,0 —	32	52,9 —	56	17,6 —	do.
II. Durch Röntgenstrahlen unverminderte Cholesterinwerte.								
1	53	54	—	61	—	55	—	—
11	52	41	—	54	—	47	—	—
6	35	48	—	55	—	76	—	—
10	18	36	—	40	—	21	—	Tier war nach der Bestrahlung auffallend wild.

Die prozentualen Cholesterinveränderungen bedeuten einen Abfall (—) bzw. einen Anstieg (+) gegenüber dem Ausgangswert.

Wie aus Tabelle III ersichtlich ist, reagierten von den 14 Tieren 11 mit einem starken Cholesterinabfall nach der Bestrahlung, während 3 kein einheitliches Verhalten zeigten, sondern teils mit leichten Schwankungen um den Ausgangswert herum, teils mit einem dauernden Anstieg, noch bei der letzten Blutentnahme feststellbar, teils mit einer nur vorübergehenden Ausschwemmung ins Blut auf die Bestrahlung antworteten.

Bei 3 Tieren, die nach der Bestrahlung einen Abfall zeigten, lag der niedrigste Wert zwischen der 1. und 2. Blutentnahme, also schon kurze Zeit nach der Bestrahlung. Bei weiteren 3 Tieren (5, 14, 15) war die niedrigste Cholesterinmenge zwischen 3. und 4. Blutentnahme. Allerdings ist bei den letztgenannten Tieren die Spanne der Cholesterinwerte zwischen der 2. und der 3. Blutentnahme derart gering, daß dies kaum in Rechnung gezogen werden kann. Bei den Tieren 12 und 13 konnten bei der 2. und der 3. Blutentnahme kolorimetrisch keine Cholesterinwerte bestimmt werden, da nur sehr geringe Mengen vorhanden waren.

Die Katererscheinungen, die bei den Tieren beobachtet wurden, zeigten sich im allgemeinen, sofern es nicht ein Kater von besonders schwerer Form war, in sehr großer Mattigkeit und absoluter Freßunlust.

Bei 3 Tieren war der Kater besonders schwer. Sie saßen völlig unbeweglich, hatten dauernden Speichelfluß, tränende Augen und sogar starke Durchfälle. Wie lange bei den Tieren der Kater im allgemeinen anhielt, läßt sich natürlich schwer sagen. Wir richteten uns in diesem Punkte nach der Freßlust, denn dies schien uns noch am besten den Zustand der Tiere anzugeben. Bei der Mehrzahl der Kaninchen konnten wir beobachten, daß an dem Tage der ersten Bestrahlung fast kein Tier, bei dem es infolge Röntgenbestrahlung zu einem Cholesterinabfall gekommen war, Futter zu sich nahm. Dieser Zustand hielt in den meisten Fällen bis zum nächsten Morgen an, was daraus zu erkennen war, daß das ihnen gegebene Futter unangerührt am nächsten Morgen noch vorgefunden wurde.

Der weitere Verlauf der Cholesterinkurve verhielt sich dann derart, daß es bei allen Tieren wieder zu einem deutlichen Anstieg kam, der in einigen Fällen schon bei der 3. Blutentnahme, in den anderen Fällen aber deutlich bei der Analyse des letzten Blutes festzustellen war. Bei 4 Tieren (Tabelle III) stieg der Cholesterinwert sogar über die Norm.

Woran es gelegen hat, daß einzelne Tiere nach der Bestrahlung schlecht bluteten, ist in 2 Fällen durch Trockensubstanzbestimmung des Blutes dahingehend festgestellt worden, daß der Wassergehalt des Blutes abgenommen, daß also die Viskosität des Blutes stark zugenommen hatte. Dies konnte man bei nahezu allen Tieren beobachten, denn das Blut, das man nach Einstich aus der Ohrvene heraustropfen ließ, strömte nach der Bestrahlung bedeutend langsamer, aber in größeren Tropfen.

Bei den in Tabelle III unten angeführten Tieren, wobei 1 und 11 dasselbe Tier ist, gab es, wie schon oben erwähnt, kein einheitliches Bild.

In Tabelle IV sind die Veränderungen, die durch die Bestrahlungen im Phosphorspiegel entstanden, zusammengestellt.

Tabelle IV.

Phosphorgehalt in mg% im Plasma.

Kaninchen Nr.	Ausgangswert	$2^1/_2$ Stunden nach Bestrahlung	6 Stunden nach Bestrahlung	24 Stunden nach Bestrahlung
2	4	4	5	5
3	5	6	5	5
4	4	4	5	5
5	6	4	5	5
7	4	—	3	5
8	5	5	—	5
9	4	5	6	6
12	4	Spuren	3	5
13	3	3	3	4
14	4	3	Spuren	4
15	5	5	5	5
1 (11)	5 (5)	7,5 (4)	5 (4)	9 (5)
6	4	4	4	5
16	3	3	4	5

Die Zahlen in Klammern bei Nr. 1 geben die Werte bei einer zweiten Bestrahlung desselben Tieres mit der doppelten Strahlenmenge an.

Wie aus Tabelle IV ersichtlich, läßt sich über das Verhalten des Phosphorspiegels nichts Bestimmtes sagen. Die Schwankungen, die zu verzeichnen sind, stehen in keiner festen Beziehung zu dem Verhalten des Cholesterinspiegels. Teils kam es bei gleichzeitigem Cholesterinabfall zu einem Phosphoranstieg, teils trat aber auch das Entgegengesetzte ein. Auf den Phosphorspiegel scheint also die Röntgenbestrahlung ohne bestimmten Einfluß zu sein.

Nachdem die erste Versuchsreihe ein verhältnismäßig einheitliches Resultat ergeben hatte, wobei, wie oben gezeigt, von 14 Tieren 11 in der gleichen Weise auf die Röntgenbestrahlung mit Cholesterinsturz reagierten, während die restlichen 3 in ihrem Verhalten untereinander abwichen, stellten wir uns die Aufgabe, bei den betreffenden 11 Tieren den Röntgenkater dadurch zu bekämpfen, daß wir peroral einen Ausgleich des Cholesterinverlustes herbeizuführen suchten. Wie weit der Röntgenkater dadurch verhindert worden ist, läßt sich beim Tier natürlich nicht genauest feststellen. Wir gingen daher auch hier in der Weise vor, daß wir den Kaninchen nach der Bestrahlung Futter vorlegten und die Tiere auf ihre Freßlust beobachteten.

Von den 14 Tieren, die in der ersten Versuchsreihe untersucht worden sind, sind darum nicht alle in den zweiten Versuch gekommen, weil drei von ihnen bei der ersten Bestrahlung nicht mit einem Cholesterinabfall reagierten und weitere vier, bei denen erstmalig Katererscheinungen eingetreten waren, später

zugrunde gegangen sind. Die Ursache des Eingehens glauben wir in der Bestrahlung suchen zu müssen, durch die die Baucheingeweide der Tiere möglicherweise schwer beeinträchtigt worden sind. Sämtliche Kaninchen fraßen nach dem ersten Versuch nur sehr wenig, bis sie sich allmählich wieder erholt hatten. Die vier Tiere, die eingegangen sind, magerten in dieser Zeit stark ab und gingen innerhalb von 2 Wochen zugrunde.

Also verblieben für den zweiten Versuch nur noch 7 Tiere. Wie oben erwähnt, erhielten die Kaninchen vor der Bestrahlung etwa 350 mg Cholesterin (Colsil-Grünau) in 5 cm³ Olivenöl mittels Magensonde, und zwar ungefähr 1½ Stunde vor der Bestrahlung, um möglichst schon eine frühzeitige Resorption herbeizuführen und auf diese Weise dem Röntgenkater entgegenzutreten. Eine Ausnahme machten wir bei zwei Tieren, die schon 20 Minuten nach der Colsilverabreichung bestrahlt wurden. Die Resultate sollen weiter unten besprochen werden.

Wie bereits früher mitgeteilt wurde, versuchten wir vorerst den Kaninchen die Cholesterintabletten wassergelöst einzugeben. In Tabelle V sind die Ergebnisse davon zusammengestellt.

Tabelle V.

Bestrahlung nach vorheriger Verabreichung von Colsiltabletten in Wasser gelöst.

Kaninchen Nr.	Cholesterinausgangswert	2½ Stunden nach Bestrahlung	6 Stunden nach Bestrahlung	24 Stunden nach Bestrahlung	Katererscheinungen
2	71 (88)	— (27)	31 (34)	62 (78)	Absolute Freßunlust.
5	68 (100)	35 (69)	58 (66)	52 (76)	do.

Die Zahlen in den Klammern geben die Ergebnisse der ersten Bestrahlung an, wo keine Therapie versucht worden ist. Die Cholesterinmenge ist in mg% angegeben.

Es ist aus dieser Aufstellung ersichtlich, daß das Resultat ein völlig negatives war insofern, als die Kaninchen trotz Cholesterinverabreichung sich genau so verhielten, wie bei der ersten Bestrahlung, daß also ein Ausgleich des durch die Bestrahlung verursachten Cholesterinverlustes nicht im geringsten Grade eingetreten war.

Die in den Klammern verzeichneten Zahlen sind zum Vergleich mit der ersten Versuchsreihe angeführt worden. Zwischen den beiden Versuchen lagen 6 Wochen. Beide Tiere zeigten bei Beginn des zweiten Versuches einen viel niedrigeren Ausgangswert als vor Beginn der ersten Versuchsgruppe. Auch diese Erscheinung dürfte eine Folge der Bestrahlung sein, denn, wie weiter unten gezeigt wird, ist bei Tier 5 gelegentlich einer dritten Versuchsreihe, die wir wegen Ausbleibens jeder substituierenden Colsilwirkung nach weiteren 7 Wochen anstellten, also nach einer Zeit, wo doch ein Normalspiegel wieder eingetreten sein konnte, der Ausgangswert noch niedriger gefunden worden. Daß die Versuche mit dem wassergelösten Colsil negativ blieben, führen wir auf das Wasser selbst zurück, denn Kaninchen sind im allgemeinen gegen Wasser sehr empfindlich. Beide Tiere bekamen sofort nach der Bestrahlung recht starke Durchfälle, die noch den ganzen nächsten Tag anhielten. Tier 2 ging nach einer Woche völlig abgemagert ein.

Ganz anders verhielten sich die Resultate, als die Kaninchen das Cholesterin, d. h. die Colsiltabletten in Öl gelöst erhielten. Die Analysenergebnisse sind in Tabelle VI zusammengestellt.

Tabelle VI.

Cholesterinmenge in mg% vor und nach Bestrahlung nach vorheriger Verabreichung von Colsil.

Kaninchen Nr.	Ausgangswert	$2^1/_2$ Stunden nach Bestrahlung	6 Stunden nach Bestrahlung	24 Stunden nach Bestrahlung	Katererscheinungen
3	109	116 (106,4%)	—	163 (149,5%)	Keine.
5	58	60 (103%)	58 (100%)	88 (152%)	do.
9	33	25 (75,7%)	31 (93,9%)	58 (175,7%)	do.
12	28	28	28	43 (153,5%)	do.
13	26	20 (76,9%)	27 (103,8%)	43 (165,3%)	do.
14	27	32 (118,5%)	31 (114,8%)	93 (344,4%)	do.
15	46	51 (110,9%)	53 (115,2%)	129 (280,4%)	do.

Die Zahlen in Klammern geben die gegenüber dem Ausgangswert veränderten Werte wieder, wobei a) (+) einen Anstieg, b) (—) ein Absinken bedeutet.

Es ergaben sich hier nahezu einheitliche Resultate. Von den 7 Tieren reagierten 5 schon $2^1/_2$ Stunden nach der Bestrahlung derart, daß der Cholesterinwert in auffallendem Gegensatz zu den Bestrahlungsresultaten ohne Colsilzufuhr gleichgeblieben oder doch schon wesentlich erhöht war.

Eine Ausnahme bildeten nur 2 Tiere, bei denen es kurz nach der Bestrahlung zu einem allerdings nur geringen Abfall kam, der aber bald von einer Erhöhung des Cholesterins gefolgt war. Für dieses Verhalten haben wir bei Tier 13 eine Erklärung dahingehend, daß das Tier schon 20 Minuten nach Verabreichung der Colsiltabletten bestrahlt werden mußte, also eine Resorption in dem Maße, wie sie notwendig gewesen wäre, um einen Abfall unter die Norm zu verhindern, noch nicht eingetreten war. Dagegen ist bei der dritten Blutentnahme schon eine wesentliche Erhöhung zu verzeichnen gewesen. Bei Tier 14, das auch schon nach 20 Minuten hat bestrahlt werden müssen, ist die Resorption eine bessere gewesen. Hier kam es zwar zu keinem schnellen Anstieg, die Resorption hielt aber der Strahlenwirkung Schritt, so daß der Cholesterinspiegel noch 6 Stunden nach der Bestrahlung in der Höhe des Ausgangswertes stand, also völlig unverändert geblieben ist.

In allen anderen Fällen kam es zu einem wesentlichen Anstieg der Cholesterinmenge, und zwar schon kurz nach der Bestrahlung.

In den folgenden Kurven (Bild 1 u. 2) soll graphisch dargestellt werden, wie der Verlauf der Cholesterinkurve des ersten Versuches im Vergleich zum zweiten Versuch bei 2 Tieren, 5 und 15, sich verhielt. Bei Tier 5 soll demgegenüber noch in einer dritten Kurve gezeigt werden, wie die Kurve in dem Versuch verlief, wo Colsil in Wasser gelöst verabreicht worden ist.

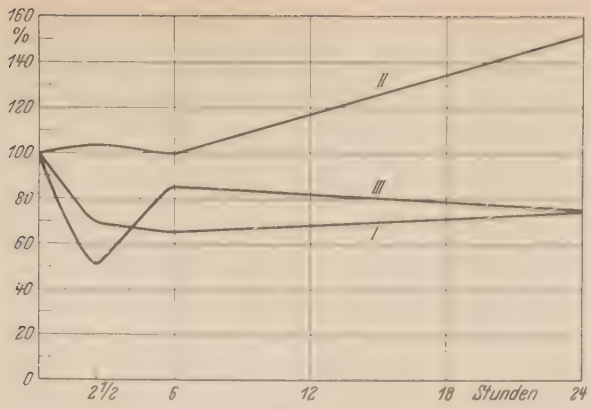

Bild 1.

Tier 5. *I* Kurve des Cholesterinspiegels vor und nach Bestrahlung.
II Kurve des Cholesterinspiegels vor und nach Bestrahlung nach vorheriger Verabreichung von „Colsil" in Öl.
III Kurve des Cholesterinspiegels vor und nach Bestrahlung nach vorheriger Verabreichung von „Colsil" in Wasser.

Zeichenerklärung der Bilder 1—5.

Auf der Ordinate: Blutplasmacholesterin in Prozent.
Auf der Abszisse: Stundenzahlen der Blutentnahmezeiten nach Röntgentherapie

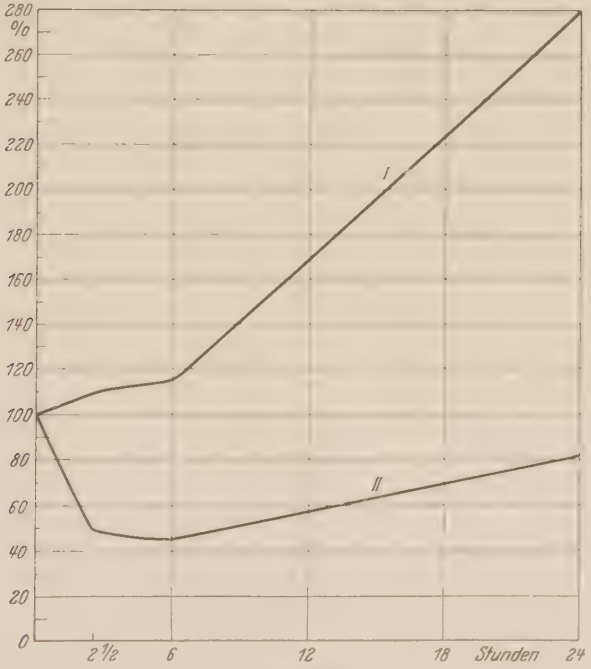

Bild 2.

Tier 15. *I* Cholesterinkurve vor und nach Bestrahlung.
II Cholesterinkurve vor und nach Bestrahlung nach vorheriger Verabreichung von „Colsil" in Öl.

Wie schon aus Tabelle VI zu ersehen ist, trat bei keinem dieser Tiere ein Kater ein. Ein gewisses Interesse verdient das Verhalten von Tier 9, wo es trotz geringen Abfalls des Cholesterinwertes nach $2^1/_2$ Stunden zu keinen objektiv wahrnehmbaren Katererscheinungen kam. Zweifellos war hier das Defizit noch zu gering, um sich nach außen hin auszuwirken. Alle Tiere fingen sofort nach der Bestrahlung an zu fressen und waren sehr munter, einzelne sogar auffallend wild. Das Colsil in Öl wurde von allen Tieren gut vertragen, es traten in keinem Falle Durchfälle ein.

In Tabelle VII soll auch das Verhalten des Phosphorspiegels gezeigt werden.

Tabelle VII.

Phosphormengen in mg% vor und nach Bestrahlung nach vorheriger Verabreichung von Colsil.

Kaninchen Nr.	Ausgangswert	$2^1/_2$ Stunden nach Bestrahlung	6 Stunden nach Bestrahlung	24 Stunden nach Bestrahlung
3	7	—	7	8
5	5	5	4	5
9	4	3	4	5
12	4	5	5	5
13	4	4	4	4
14	4	4	4	4
15	5	4	4	6

Auch hier lassen sich, wie schon in der ersten Versuchsreihe, keinerlei bestimmte Veränderungen ähnlich denen des Cholesterinspiegels feststellen. Reine Öldarreichung hatte auf den Cholesterinspiegel keinerlei Einfluß.

2. Untersuchungen am Menschen.

In nahezu der gleichen Weise wie bei den Tierversuchen wurden auch die Untersuchungen des Cholesterinspiegels beim Menschen ausgeführt. Untersucht wurden nur Frauen. Auch diese wurden nicht nüchtern gelassen, da es sich in der Mehrzahl der Fälle um kachektische Patienten handelte und es auch hier darauf ankam, am Abend des Bestrahlungstages noch eine Blutprobe zu erhalten, denn nach den subjektiven Beschwerden der Patientinnen mußte nach dieser Zeit mit einer Veränderung des Cholesterinspiegels gerechnet werden. Es handelte sich in der Mehrzahl der Fälle um karzinomatöse Frauen, bei denen die Röntgenbestrahlung teils als Vorbehandlung vor der Radikaloperation, teils als prophylaktische bzw. therapeutische Bestrahlung bei operablen und inoperablen Karzinomen gemacht worden ist. Außerdem sind auch einige Frauen untersucht worden, bei denen wegen klimakterischer Metrorrhagien infolge zystisch-glandulärer Hyperplasie der Uterusmukosa

die Kastrationsdosis verabfolgt wurde. Es handelte sich zunächst darum, die Zeiten für die Punktionen so zu legen, daß die Veränderungen des Cholesterinspiegels augenfällig erfaßt wurden. Da es sich in den meisten Fällen um kachektische Frauen handelte, ist die Anzahl der Punktionen in der ersten Versuchsreihe auf drei reduziert worden. Der zweckmäßigste Zeitpunkt für die einzelnen Blutentnahmen wurde in Vorversuchen, die anschließend beschrieben werden sollen, festgestellt.

Vorversuche.

Um alle Versuche einheitlich zu gestalten, was bei diesen Versuchen besonders erschwert war, weil ein Teil der Patienten nur für die Dauer der Bestrahlung in der Klinik war, mußten bei den Frauen die Blutentnahmen so gelegt werden, daß die erste Punktion unmittelbar vor der ersten Bestrahlung gemacht wurde. Es war andererseits diese Analyse für die Beurteilung des Gesamtergebnisses maßgebend, weil damit gerechnet werden konnte, daß vor Beginn der nächstfolgenden Bestrahlung, die immer am darauffolgenden Tage stattfand, der Cholesterinspiegel noch von der ersten Bestrahlung her wesentlich verändert blieb. Die zweite Punktion wurde auch hier wie beim Kaninchen zunächst $2^1/_2$ Stunden nach beendeter Bestrahlung und die dritte ebenfalls nach 6 Stunden ausgeführt. Therapie wurde in den Vorversuchen nicht getrieben, denn es sollte erst festgestellt werden, wie der menschliche Cholesterinumsatz auf die Behandlung mit Röntgenstrahlen reagiere.

Untersucht wurden nach der oben angegebenen Anordnung fünf Frauen. Wie sich der Cholesterinspiegel hierbei verhielt, ist in Tabelle VIII gezeigt.

Tabelle VIII.

Verhalten des Cholesterinspiegels innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Bestrahlung. Cholesterinmenge in mg %.

Fall Nr.	Cholesterin-ausgangswert	Cholesterinmenge $2^1/_2$ Stunden nach Bestrahlung	Cholesterinmenge 6 Stunden nach Bestrahlung	Katererscheinungen
1	115	111	108	—
2	112	105	105	Schwersten Grades.
3	120	120	109	—
4	109	100	90	Leichten Grades.
5	70	52	120	Leichten Grades nur kurz nach Bestrahlg.

Von einer Aufstellung der Phosphorwerte soll abgesehen werden, da hier nicht einmal innerhalb des Cholesterinumsatzes außer ganz leichten Schwankungen Veränderungen eingetreten sind.

Es reagierten also vier Patienten mit einem nur sehr kleinen Absinken, während die Katererscheinungen da, wo überhaupt welche eintraten, teils in schwerster Form, allerdings erst, wie schon oben erwähnt, nach der letzten Blutentnahme auftraten.

Bei Fall 5 ist ein abweichendes Ergebnis beobachtet worden, insofern, als es hier zu einem Anstieg des Cholesterins im Blut kam. Der Ausgangswert vor

der Bestrahlung betrug hier 70 mg%. Nach der ersten Bestrahlung fiel zunächst der Cholesterinspiegel auf 52 mg%. Gleichzeitig will Patient ein leichtes Unbehagen verspürt haben. Nach 6 Stunden wurde jedoch ein bedeutend erhöhter Cholesterinwert von 120 mg% festgestellt. Dabei fühlte sich der Patient sehr wohl und war völlig beschwerdefrei.

Es ergab sich in fast allen Fällen (sämtlich Karzinom), daß der Cholesterinspiegel $2^1/_2$ Stunden nach Bestrahlung dem Ausgangswert ungefähr gleich geblieben war. Die geringen Wertveränderungen, die hier beobachtet wurden, lagen im Bereich der analytischen Fehlergrenze und der physiologischen Tagesschwankungen. Der Cholesterinspiegel, der sich 6 Stunden nach der Bestrahlung ergab, zeigte dagegen schon auffallende Veränderungen. Dies stimmte auch mit den subjektiven Beschwerden der Patienten überein, denn die Kranken klagten erst am späten Nachmittag über Übelkeit, Kopfschmerzen u. a., sofern es überhaupt zu Katererscheinungen kam.

Ein scheinbares Mißverhältnis war besonders bei einem Patienten (Fall 2 in Tabelle VIII) deutlich, bei dem neben einem nur geringen Abfall des Cholesterinwertes ein Kater in schwerster Form, allerdings erst nach der letzten Blutentnahme, einsetzte. Es konnte daher mit Recht angenommen werden, daß die Blutentnahmen $2^1/_2$ und 6 Stunden nach der Bestrahlung verfrüht waren. Gleichzeitig stellte sich die zeitliche Unzulänglichkeit der so angestellten Punktionen insofern heraus, als nach Ablauf von 6 Stunden nach der Bestrahlung jede Beurteilung des weiteren Verlaufs der Cholesterinkurve unmöglich war. Eine späte vierte Punktion konnte aber den Frauen erspart bleiben, wenn die Blutentnahme $2^1/_2$ Stunden nach der Bestrahlung weggelassen und dafür nach 24 Stunden punktiert wurde. Nach den Beschwerden der meisten Patienten konnte durchschnittlich nach dieser Zeit schon wieder ein Ausgleich bis nahezu zu dem Normalwert des Cholesterins stattgefunden haben. Auf diese Weise ließ sich dann der weitere Verlauf der Cholesterinkurve feststellen. Aus dem gleichen oben dargelegten Grunde wurde die Punktion, die bis jetzt 6 Stunden nach Bestrahlung ausgeführt worden war, um 2 Stunden verlegt. Die für die eigentlichen Versuchsreihen endgültig ermittelten Zeiten der Blutentnahme waren demnach folgende: 1. kurz vor der ersten Bestrahlung, 2. 8 Stunden nach beendeter erster Bestrahlung, 3. 24 Stunden nach beendeter erster Bestrahlung.

Tabelle IX.

Schwankungen des Cholesterinspiegels innerhalb 24 Stunden.
Cholesterinmenge in mg%.

Fall Nr.	Cholesterin-ausgangs-wert	Cholesterin-menge 8 Stunden nach Bestrahl.	Cholesterin-menge 24 Stunden nach Bestrahl.	Kater-erscheinungen	Diagnose
1	224	230	150	Mittelstark	Carc. cervic. III.
2	220	166	176	Mittelstark	Carc. corporis op.
3	117	93	100	Schwach	Carc. port. III.
4	127	81	51	Schwach	Klimakt. Blutungen.

In Tabelle IX sind die Zahlen angegeben, die wir bei vier Patienten erhielten, nachdem die Zeiten für die Punktionen umgelegt worden waren.

Das Gesamtbild ergibt ein starkes Absinken des Cholesterinspiegels, bei Fall 1 erst bei der Analyse nach 24 Stunden feststellbar, nach einem vorübergehenden geringen Anstieg. Bei Fall 2, 3 u. 4 schon bei der ersten, 8 Stunden nach der Bestrahlung ausgeführten Blutuntersuchung. Nach 24 Stunden wurden die Cholesterinwerte bei Fall 1 bedeutend niedriger gefunden als nach 8 Stunden, desgleichen auch bei Fall 4[1]). Die Cholesterinwerte von 2 und 3 wurden bereits wieder ansteigend gefunden.

Einheitlich und zeitlich mit den experimentellen Ergebnissen übereinstimmend waren auch die Angaben der Patienten über Eintritt, Dauer und Stärke von Übelkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und anderen Katererscheinungen. An dieser Stelle muß allerdings erwähnt werden, daß schwerste, uns von früher bekannte Formen von Kater mit heftigen, tagelangen Erbrechen selten geworden sind, was sicherlich auf den modernen Strahlenschutz und die gründliche Durchlüftung von Raum und Kanonen zurückzuführen ist. Die oben angeführten Patienten sind in zwei Fällen wegen inoperabler Genitalkarzinome, in einem Fall wegen operablen Karzinoms und Fall 4 wegen gutartiger klimakterischer Metrorrhagien bestrahlt worden. Warum dieses hier besonders betont wird, soll später noch auseinandergesetzt werden (Bild 3).

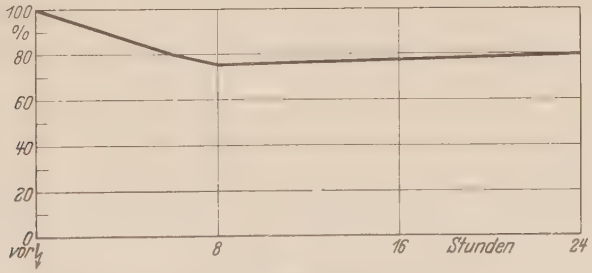

Bild 3.

Graphische Darstellung der in Prozentzahlen umgerechneten Zahlenwerte. 8 Stunden 75,4%, 24 Stunden 80,0%.

Länger als 24 Stunden ließen die Veränderungen der ersten Bestrahlung sich nicht beobachten, da die Frauen am nächsten Tage zwecks Zeit- und Geldersparnis zum zweiten Male bestrahlt werden

[1]) Ob der Cholesterinspiegel hier aufsteigend oder noch absteigend war, ist nicht festzustellen gewesen, weil bald die zweite Bestrahlung erfolgte.

mußten und nach der erneuten Bestrahlung wieder neue Veränderungen anzunehmen waren.

Die von diesem Gesichtspunkt aus angestellten Untersuchungen bestätigten unsere Annahme. Es wurden zu diesem Zweck zwei Frauen untersucht, bei denen Katererscheinungen vorhanden waren, bei denen also eine Veränderung des Cholesterinspiegels angenommen werden durfte. Die hier gefundenen Ergebnisse sind in Tabelle X zusammengestellt.

Tabelle X.

Cholesterinspiegel unter dem Einfluß von 2 Bestrahlungen im Abstand von 24 Stunden. Cholesterinmenge in mg %.

Fall Nr.	Cholesterin-ausgangs-wert	Cholesterin-menge 8 Std. nach 1. Bestrahlg.	Cholesterin-menge 24 Std. nach 1. Bestrahlg.	Cholesterin-menge 8 Std. nach 2. Bestrahlg.	Cholesterin-menge 24 Std. nach 2. Bestrahlg.	Diagnose
1	220	166	176	147	147	Carc. corporis ut. op.
2	127	81	51	48	47	Klimakterische Metrorrhagien.

Der bereits nach der ersten Bestrahlung gesunkene Cholesterinspiegel sank ohne Therapie bei der zweiten Bestrahlung noch tiefer, gleichzeitig hielt auch der Kater an. Um die erneute Verminderung des Wertes, der 24 Stunden nach Erstbestrahlung schon wieder ansteigt, als Folge weiterer Röntgentherapie zu veranschaulichen, ist der Verlauf der Cholesterinkurve von Patient 1 graphisch dargestellt. Wie aus Bild 4 ersichtlich, erfolgte die zweite Bestrahlung nach 24 Stunden. Hierbei kommt eine für den Verlauf bezeichnende Wellenbewegung nach abwärts deutlich zum Ausdruck.

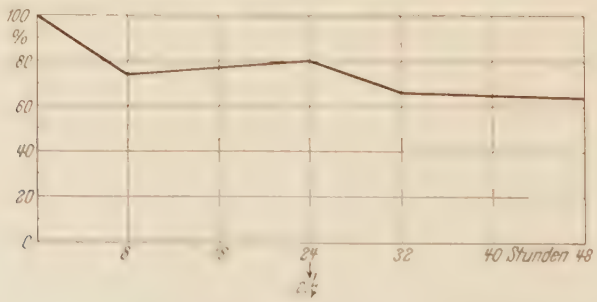

Bild 4.

8 Stunden 75,4%, 24 Stunden 80,0%, 32 Stunden 66,8%, 48 Stunden 64,5%.

Von grundlegender Bedeutung für die Beweiskraft dieser Untersuchungen waren auch hier wie bei den Tierversuchen die Verände-

rungen, die der Cholesterinspiegel unbestrahlter Frauen im Laufe eines Tages, größtenteils wohl infolge von Nahrungsaufnahme, erfuhr.

Für unsere Versuche war das Verhalten der Cholesterinwerte nur insofern von Interesse, als wir zu erfahren suchen mußten, welche Veränderungen der Cholesterinspiegel zu den Zeiten aufwies, bei denen bei den bestrahlten Frauen das Blut entnommen worden ist. Darum richteten wir unser Hauptaugenmerk nicht auf die täglichen Schwankungen als solche sondern auf die eventuellen Verschiedenheiten des Cholesterinwertes zur Zeit der Punktionen, wie sie bei den Hauptversuchen angestellt werden mußten.

Analysiert wurde für diese Zwecke das Blut von drei gesunden Frauen. Nüchternwerte kamen auch hier nicht in Frage, da es, wie schon oben beschrieben ist, bei den Pat. nicht möglich war, nur Nüchternwerte zu erhalten, und wir hier unter den gleichen Bedingungen arbeiten mußten, wie in den Hauptversuchen.

Die Nahrung war bei den 3 Versuchspersonen völlig verschieden. Bei Fall 1 in Tabelle XI bestand die Nahrung zwischen erster und zweiter Blutentnahme aus zwei Äpfeln und einem Glas Milch, also aus sehr lipoidarmen Substanzen. Bei Fall 2 und 3 in der gleichen Tabelle lagen die Nahrungsverhältnisse ähnlich wie bei den Klinikpatienten. Die Verschiedenheit der Nahrung war beabsichtigt, um möglichst zu starre und einseitige Versuchsbedingungen zu vermeiden, andererseits um das Verhalten des Cholesterinspiegels unter verschiedenen Verhältnissen zu kontrollieren. Die Ergebnisse sind in Tabelle XI angegeben.

Tabelle XI.

Schwankungen des Cholesterinspiegels bei nicht bestrahlten Frauen, bei denen das Blut zu den gleichen Zeiten entnommen worden ist wie bei den bestrahlten Frauen.

Fall Nr.	Cholesterin-ausgangswert früh	Nach 8 Stunden	Nach 24 Stunden	Nach 32 Stunden	Nach 48 Stunden
1	100	105	107	—	—
2	188	202	190	182	196
3	134	139	127	130	134

Einheitlich bei diesen Zahlen ist eine unbeträchtliche Steigerung der Cholesterinmenge bei der zweiten Blutanalyse. Ganz unbedeutend sind die Schwankungen bei Fall 1 in obiger Tabelle. Bei Fall 2 u. 3 sind die Differenzen zwischen den drei Morgenwerten sehr gering. Die Abendwerte zeigen nur bei Fall 2 Unterschiede, die aber immer noch praktisch unbedenklich sind.

Von diesen Ergebnissen ausgehend, glaubten wir, eventuelle, den Tierergebnissen analoge Veränderungen nach Röntgenbestrahlung nur als Wirkung des Röntgenlichtes auffassen zu dürfen.

Wie bereits oben näher beschrieben ist, gliederten sich die nun folgenden Untersuchungen in zwei Teile, nur mußten hier aus technischen Gründen die beiden Versuchsreihen unmittelbar aufeinander folgend durchgeführt werden, weil, wie schon erwähnt, der größte Teil der Patienten nur für die Dauer der Bestrahlung in der Klinik weilten.

In den nun folgenden Hauptversuchen sind 20 Frauen untersucht worden. Die weitaus größte Zahl, nämlich 14 Fälle, wurden von karzinomatösen Patienten gestellt, von denen neun inoperable und rezidivierende Neoplasmen hatten, fünf sind bei operablen Karzinomen teils vor der Operation, teils nach dieser energisch bestrahlt worden. Die restlichen sechs Patienten erhielten Kastrationsbestrahlungen.

Es wurde bei allen Frauen kurz vor der ersten Bestrahlung, ferner 8 und 24 Stunden nach deren Beendigung Blut entnommen. Die dritte Blutentnahme galt gleichzeitig als Ausgangswert für die zweite Versuchsreihe, die ebenfalls bei allen Patienten ausgeführt wurde. In der zweiten Versuchsreihe sollte versucht werden, einen eventuell eintretenden Cholesterinverlust, wie er nach den Tierversuchen erwartet werden konnte, durch Colsilmedikation auszugleichen. Die Frauen erhielten vor der zweiten Bestrahlung zwei Tabletten Colsil in Wasser, nach der Bestrahlung stündlich je eine, im ganzen also zehn Stück.

Ob wir bei unseren Punktionen für alle Fälle die geeignetsten Zeiten gewählt hatten, ist unwahrscheinlich, denn wir beobachteten bei einigen Bestrahlten einen, wenn auch schwachen Röntgenkater, während die Cholesterinwerte im Plasma gegenüber dem Ausgangswert nur ganz unwesentlich verändert gefunden wurden. Daß diese geringen Veränderungen einen Kater nicht hervorzurufen pflegen, ist wohl aus den vorher angeführten Versuchen über die Tagesschwankungen mit Sicherheit anzunehmen. Folglich müssen zwischen den einzelnen Blutentnahmen tiefgreifendere Veränderungen des Cholesterinspiegels vorhanden gewesen sein, die dann auch die subjektiven Beschwerden der Patienten verursachten (s. Tabelle XII).

Daß man mit Veränderungen des Cholesterinspiegels in nur einer Richtung, d. h. entweder im Sinne eines Ansteigens oder Absinkens nicht immer rechnen durfte, sahen wir an zwei Fällen, die bei zwei aufeinanderfolgenden Bestrahlungen völlig entgegengesetzt reagierten. Hier trat in beiden Fällen nach der ersten Bestrahlung ein erheblicher Anstieg des Cholesterinwertes ein, während nach der zweiten Bestrahlung bei der zweiten Blutprobe ein Absinken unter die Norm festzustellen war. Von den 20 auf Tabelle XII verzeichneten Kranken reagierten im ganzen sieben nach der ersten Bestrahlung mit einem An-

Tabelle XII.

Fall Nr.	Diagnose	I. Cholesterinspiegel vor und nach der 1. Bestrahlung						II. Cholesterinspiegel vor und nach der 2. Bestrahlung nach vorheriger Verabreichung von Colsil					
		Cholesterin-ausgangswert	Cholesterinmenge 8 Std. nach Bestrahlg.	Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	Cholesterinmenge 24 Std. nach Bestrahlg.	Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	Katererscheinungen	Cholesterin-ausgangswert	Cholesterinmenge 8 Std. nach Bestrahlg.	Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	Cholesterinmenge 24 Std. nach Bestrahlg.	Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	Katererscheinungen
1	Klimakterische Metrorrhagien	109	75	31,2 —	100	8,3 —	Mittelstark	100	113	13,0 +	112	12,0 +	Keine
2	do.	154	137	11,1 —	44	71,4 —	do.	44	116	163,6 +	139	215,9 +	do.
3	do.	135	134	0,7 —	103	23,7 —	Mäßig	103	79	23,3 —	154	49,5 +	do.
4	do.	118	93	21,2 —	87	26,3 —	do.	87	79	9,2 —	114	31,0 +	do.
5	Carc. port. III	109	98	10,1 —	109	0	do.	109	134	22,9 +	134	22,9 +	do.
6	Carc. port. operab.	123	109	11,4 —	98	20,7 —	Mittelstark	98	100	2,0 +	99	1,0 +	Mäßig
7	do.	164	125	23,8 —	143	12,8 —	Stark	143	159	11,2 +	158	10,5 +	Keine
8	Carc. port. III	107	101	5,6 —	117	9,3 +	Mäßig	117	113	3,4 —	113	3,4 —	do.
9	Carc. corp. ut. operab.	172	170	1,2 —	166	3,5 —	do.	166	169	1,2 +	154	7,2 —	do.
10	Carc. cerv. III	129	100	22,5 —	91	29,5 —	Mittelstark	91	90	1,1 —	91	0	Mäßig
11	Carc. port. III	145	127	12,5 —	135	6,9 —	do.	135	192	42,2 +	156	15,6 +	Keine
12	Carc. ovarii inop.	78	50	35,9 —	60	23,1 —	do.	60	67	10,7 +	68	13,3 +	do.
13	Carc. corp. ut.	69	109	58,0 +	51	26,1 —	do.	51	121	136,7 +	125	145,1 +	do.
14	Wertheim bei Carc. port.	162	233	43,8 +	159	1,9 —	Mittelstark	159	179	12,6 +	141	11,3 —	Mäßig
15	Carc. ovarii inop.	71	149	109,8 +	189	166,2 +	do.	189	65	65,6 —	125	33,9 —	Stark
16	Klimakterische Metrorrhagien	110	166	50,9 +	147	33,6 +	Keine	147	145	1,4 —	137	6,8 —	Keine
17	do.	123	125	1,6 +	153	24,4 +	do.	153	166	8,5 +	145	5,2 —	do.
18	Carc. port. et vag. III	109	146	33,9 +	136	24,8 +	do.	136	120	11,8 —	124	8,8 —	do.
19	Carc. port. III	179	179	0	205	14,5 +	do.	205	192	6,3 —	192	6,3 —	do.
20	Karzinomrezidiv	100	139	39,0 +	115	15,0 +	do.	115	83	27,8 —	125	8,7 +	do.

stieg des Cholesterinspiegels; die Mehrzahl der Kranken hatte in Übereinstimmung hiermit keine subjektiven Beschwerden, es wurde ihnen jedoch ebenfalls vor der zweiten Bestrahlung in der oben angegebenen Weise Colsil verabreicht. Die zweiten in der Regel 24 Stunden später applizierten Felder sind bei Karzinomen und Kastrationen entsprechend der hiesigen Strahlentechnik Sakralfelder, und diese pflegen häufig und intensiv den Röntgenkater auszulösen, auch in Fällen, bei denen die erste Bestrahlung völlig ohne Reaktion verlief. Durch die prophylaktische Substitutionstherapie entging uns daher in einzelnen Fällen die Feststellung eines stärkeren Cholesterinabsinkens, und es ist klar, daß auf gleiche Weise nach der zweiten Bestrahlung mancher Kater verhindert worden ist. Einzelne zunächst paradox anmutende Ergebnisse der auf Tabelle XII demonstrierten Colsiltherapie, wobei es trotz Cholesterinzufuhr anfänglich zu einem Absinken des Cholesterinspiegels kam, finden hiermit eine sinnfällige Erklärung und sind unserer Meinung nach diejenigen Fälle, die ohne Colsilzufuhr nach der zweiten Bestrahlung einen intensiven Kater gehabt hätten.

Daß der Körper bemüht ist, seinen Cholesterinspiegel auf einer relativ konstanten Höhe zu halten, ist bekannt, ebenso, daß es nach Cholesterinverlusten einer gewissen Zeit bedarf, ehe der Cholesterinspiegel sich auf die ursprüngliche Normalhöhe wieder eingestellt hat, falls nicht neue Einflüsse dies verhindern. Das weitere Absinken des durch das erste Strahlenfeld bereits verminderten Blutcholesteringehaltes nach erneuter Röntgentherapie darf hiernach nicht verwundern. Traten in unseren Versuchen bei der ersten Bestrahlung starke oder mittelschwere Katererscheinungen ein und war bei Beginn der zweiten Bestrahlung gegenüber dem Ausgangswert noch ein Cholesterindefizit vorhanden, so ist leicht erklärlich, daß unsere Substitutionstherapie, die aus versuchstechnischen Gründen kurz vor der zweiten Bestrahlung einsetzte, in dem Sinne wirken mußte, das Defizit des Vortages zu decken, ohne in allen Fällen die durch die zweite Bestrahlung neu entstehende Noxe völlig verhindern zu können. Infolgedessen wurde in der Mehrzahl der Fälle kein erneuter Cholesterinabsturz mit schweren Katererscheinungen beobachtet. Wohl kam es bei einigen Patienten, wenn die entsprechenden Werte nach der ersten und zweiten Bestrahlung in Vergleich gezogen wurden, nach der zweiten Bestrahlung bei der zweiten Analyse zu einem noch tieferen Cholesterinspiegel. Bei der letzten Untersuchung aber war von den 13 Kranken nur eine einzige unter dem Cholesterinwert des entsprechenden Analysenergebnisses des Vortages.

Das analytische Gesamtergebnis der Röntgenstrahlenwirkung auf den Cholesterinspiegel des Plasmas unter gleichzeitiger Colsiltherapie ist auf Tabelle XII verzeichnet. Die Einordnung der Patienten in die Tabelle geschah derart, daß im ersten Abschnitt die Kranken angeführt wurden, die nach der ersten Bestrahlung mit einem Absinken des Cholesterinspiegels reagierten und im zweiten Abschnitt diejenigen, bei denen ein Anstieg beobachtet wurde. Erwähnt sei noch, daß jedes Mal, kurz nachdem das Blut für die Bestimmung des Ausgangswertes entnommen worden ist, die Bestrahlung erfolgte. Die neben den Cholesterinwerten stehenden, mit + und — bezeichneten Prozentangaben bedeuten den prozentualen Anstieg (+) bzw. Abfall (—) des Blutcholesterins gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten. Wie aus den Ergebnissen der Tabelle XII ersichtlich ist, reagierten von den 20 untersuchten Patienten 13, also 65% aller untersuchten Frauen, nach der ersten Bestrahlung mit einem Cholesterinabsinken, ganz gleich, aus welchen Gründen die Kranken bestrahlt worden sind. Hierin stehen wir mit unseren Ergebnissen im Gegensatz zu den Untersuchungsbefunden von Levy-Dorn und Burgheim[1]), Jakobs und Montogima[1]), Hubert[1]) und Hoehne[1]), die für die einzelnen Krankheitsfälle ein ganz bestimmtes Verhalten des Cholesterinspiegels nach Bestrahlung festgestellt haben.

Der Zeitpunkt des niedrigsten Cholesterinwertes lag bei den einzelnen Frauen gänzlich verschieden, wie ja der Ablauf jeder biologischen Reaktion erhebliche individuelle Zeitdifferenzen aufweist. Wann der Tiefpunkt überhaupt eintrat, kann bei den aus Gründen der Humanität nur wenigen Blutproben naturgemäß nur annäherungsweise gesagt werden. Daß es überhaupt schwierig ist, einen auf Stunden genauen Verlauf der Kurve des Cholesterinspiegels mit der von uns bevorzugten Methode festzustellen, liegt an der Unmöglichkeit, die Kranken 24 Stunden hintereinander stündlich zu punktieren. Dies wäre eben nur mit einer Mikromethode möglich, die indessen weniger präzise Wertmessungen zulassen würde.

Bei 10 von 13 Patienten, die mit einem deutlichen Absinken des Cholesterinwertes reagierten, war schon bei der zweiten Analyse 8 Stunden nach Bestrahlung eine teilweise recht erhebliche Abnahme zu verzeichnen, während bei den anderen Bestrahlten eine Verminderung erst bei der dritten Blutentnahme zur 24. Stunde gefunden wurde. Gleichzeitig trat bei allen diesen Kranken ein einwandfreier Röntgenkater auf.

[1]) loc. cit.

Wie weiterhin aus Tabelle XII ersichtlich ist, reagierten sieben Frauen nach der ersten Bestrahlung mit einem Cholesterinanstieg.

Auffallend sind hier besonders Fall 14 und 15, die zweifellos eine Mittelstellung einnehmen. Bemerkenswert ist, daß bei beiden trotz widersprechender Analysenergebnisse, ein intensiver Röntgenkater eintrat. Bei Pat. 14 wurde erst bei der dritten Blutuntersuchung ein minimaler Cholesterinabfall sichergestellt obwohl ein mittelstarker Kater längere Zeit vorher eingesetzt hatte. Dies erklären wir uns damit, daß zwischen der zweiten und der dritten Blutentnahme ein bedeutend niedrigerer Cholesterinwert anzunehmen ist, daß also nach anfänglichem Anstieg ein plötzlicher Cholesterinsturz stattgefunden haben wird, der aber bei der dritten Blutentnahme schon wieder nahezu völlig ausgeglichen war. Dieses Verhalten würde auch das Ergebnis der zweiten Bestrahlung erklären, wo es anfänglich zu einem erneuten leichten Anstieg kam, der aber wahrscheinlich innerhalb der ersten Stunden nach Röntgentherapie von einem Absturz gefolgt war, nur daß nach der zweiten Bestrahlung infolge Strahlenkumulierung ein Ausgleich langsamer stattfand, und demzufolge ein verhältnismäßig tiefer Cholesterinwert nach Ablauf der achten Stunde gefunden wurde. Daß dementsprechend trotz Colsilverabreichung ein Kater nach der zweiten Bestrahlung eintrat, lag daran, daß der Pat. die Tabletten infolge Röntgenkaters erbrach. Fall 15 war eine kurz nach Probelaparotomie bei inoperablem Ovarialkarzinom bestrahlte, allgemein sehr geschwächte Pat. Ob es auch hier zwischen zweiter und dritter Blutentnahme zu einem kurzem Absturz unter die Norm kam, bleibt unentschieden. In der zweiten Versuchshälfte scheint es bei relativ hohen Cholesterinwerten der ersten und dritten Blutuntersuchung zwischen diesen beiden zu einem plötzlichen Absturz gekommen zu sein. Auch hier ist trotz Colsilverabreichung ein verminderter Cholesteringehalt zu verzeichnen gewesen mit nunmehr starkem Kater, weil auch dieser Pat. die Tabletten wieder erbrach.

Die zweite Beobachtungsreihe diente dem Versuch, die durch die erste Bestrahlung entstandenen Cholesterinverluste mittels des Cholesterin-Lezithinpräparates „Colsil“ auszugleichen.

Es war nach unseren Vorversuchen anzunehmen, daß durch die erneute Bestrahlung ein weiteres Absinken des Cholesterinspiegels zu erwarten war, daß damit der Röntgenkater durch die Strahlenkumulierung in verstärktem Maße eintreten mußte. Vorbedingung für die Verhütung von Katererscheinung war natürlich eine Resorption des Cholesterins. Daß der experimentelle Nachweis des beabsichtigten therapeutischen Ersatzes strahlengeschädigten Cholesterins durch Colsilverabreichung in der Mehrzahl der Fälle gelang, ist aus Tabelle XII zu ersehen. Es traten in dieser Versuchsreihe nur bei 4 von den 13 Frauen, bei denen in dem ersten Versuch ein Kater angegeben worden ist, leichte Grade von Katererscheinungen ein, gleichzeitig fand sich bei diesen Patienten ein tiefer Cholesterinspiegel. Bei der Mehrzahl der Kranken sind subjektive Beschwerden nicht angegeben worden. Vergleicht man den Stand des Cholesterinspiegels vor der zweiten Bestrahlung und den letzten nach

dieser, so sieht man zweifellos eine günstige Beeinflussung durch die Cholesterinzugabe. Nicht nur, daß die Beschwerden der Patienten erheblich nachgelassen hatten, auch in den Cholesterinmengen ist ein wesentlicher Unterschied eingetreten, abgesehen von den 4 bereits oben erwähnten Patienten, bei denen man wohl mit den schwersten Graden eines Katers hätte rechnen müssen für den Fall, daß eine Colsilgabe nicht erfolgt wäre. Bei allen anderen Kranken wirkte sich in bezug auf das hier vorliegende Fragengebiet die erneute Bestrahlung in keiner Weise nachteilig aus. Die Cholesterinmengen fanden sich im Vergleich zu den Endergebnissen der ersten Bestrahlung bedeutend erhöht. In 6 Fällen kam es sogar teilweise zu einer erheblichen Vermehrung gegenüber der Norm. Die substituierende Wirkung des von uns verabfolgten Lipoidpräparates kann hiernach als erwiesen erachtet werden, denn bei 11 von 13 Untersuchten, also bei 85%, ist trotz zweiter Bestrahlung ein Ansteigen des Cholesterinspiegels gegenüber dem Ausgangswert vor dieser zweiten therapeutischen Strahlenapplikation eingetreten.

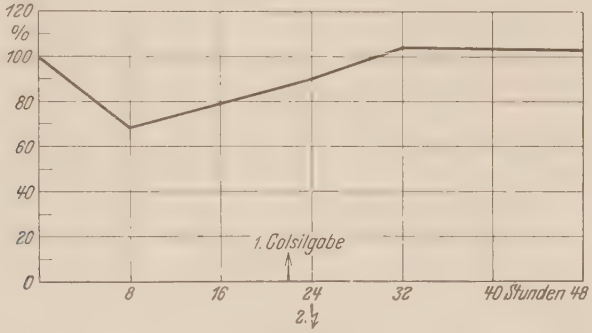

Bild 5.

8 Stunden 69,8%, 24 Stunden 91,7%, 32 Stunden 103,6%, 48 Stunden 102,8%.

Der unterschiedliche Einfluß zweier 24 Stunden nacheinander gegebenen Röntgenbestrahlungen ohne bzw. mit gleichzeitiger Colsilmedikation auf die Cholesterinkurve kommt in Bild 5 augenfällig zur Geltung. Ein Vergleich der graphischen Darstellungen 4 und 5 zeigt deutlich als unmittelbare Wirkung substituierender Colsilgaben statt erneuten Absinkens von der 24. Stunde an weiteres Ansteigen des Cholesterinspiegels. Klinisch ist bemerkenswert, daß der auf Erstbestrahlung beobachtete Röntgenkater, in Zusammenhang mit der zweiten Röntgenbehandlung durch Colsil wirksam bekämpft, nicht wieder eintrat.

Wie in der Literaturübersicht näher ausgeführt, stehen Cholesterin- und Phosphorprozentwerte in einem bestimmten Verhältnis zueinander.

Es wäre daher hier anzunehmen gewesen, daß bei Strahlenbeeinflussung des Cholesterinspiegels gleichzeitig wechselnde Phosphorwerte hätten gefunden werden müssen. Hier ergaben aber unsere Versuche ein völlig zusammenhangloses Bild. Der Phosphorspiegel blieb zwar nicht konstant, zeigte aber auch andererseits keine bestimmten Veränderungen, die mit dem wechselnden Verhalten des Cholesterinspiegels übereinstimmend gewesen wären. Es ist daher von der Aufstellung der Phosphorwerte abgesehen worden.

Abschließend soll noch eine klinische Beobachtungsreihe von 32 Kranken Erwähnung finden, von denen einzelne auf Grund ihres Verhaltens Veranlassung zur vorstehenden Experimentalarbeit gegeben haben. Um den Widersprüchen zu entgehen, die die Berichte einzelner Autoren bezüglich der unterschiedlichen Neigung Karzinomatöser und Karzinomfreier zum Röntgenkater enthalten, wurden hierfür in etwa gleichem Zahlenverhältnis Myombestrahlungen, gutartige klimakterische Metrorrhagien, sowie operable, inoperable und operierte Genitalkarzinome ausgewählt. Bei sämtlichen Patienten wurde nach Auftreten einwandfreier, das Allgemeinbefinden stark beeinträchtigender Katererscheinungen vor jeder weiteren Bestrahlung deren Abklingen meist innerhalb von 48 Stunden abgewartet und danach prophylaktisch Cholesterin-Lezithinpräparat nach folgendem Schema zugeführt: $^1/_2$ Stunde vor der zweiten Strahlentherapie wurden 2 Tabletten, unmittelbar nach deren Beendigung sowie in stündlichen Intervallen bis 19 Uhr je eine Tablette Colsil verabfolgt.

In 14 von 32 Fällen (d. s. 44%) blieb daraufhin nach weiterer Strahlentherapie, die durchweg nach Dosis und Applikation mit der Erstbestrahlung übereinstimmte, eine Wiederholung der Katersymptome völlig aus, während bei weiteren 13 Patientinnen (d. s. 41%) eine subjektiv und objektiv einwandfreie Herabsetzung der quälenden Folgezustände auf ein durchaus erträgliches Maß zu konstatieren war. Die restlichen 5 Frauen (d. s. 15%) reagierten etwa gleich stark auf die erste und zweite Röntgenbestrahlung. Diese Zusammenstellung klinischer Eindrücke deckt sich in ihrem praktischen Ergebnis durchaus mit dem analytischen Resultat unserer Cholesterinwertungen vor und nach Röntgenbestrahlung mit und ohne künstliche Cholesterinsubstitution. Das experimentell von uns an Tier und Mensch erwiesene Abhängigkeitsverhältnis von Cholesterinumsatz und Röntgenkater und die Bedeutung sachgemäßer Substitutionstherapie für dessen wirksame Bekämpfung werden hierdurch nochmals unter rein praktisch klinischem Gesichtswinkel hervorgehoben.

Zusammenfassung.

Untersucht wurde der Cholesteringehalt des Plasmas von Kaninchen und Mensch vor und nach Bestrahlung, mit und ohne Cholesterin-Substitutionstherapie.

Die Versuche bestanden jeweils aus zwei getrennten Versuchsreihen. In der ersten wurde die Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch Röntgenbestrahlung festgestellt; in der zweiten wurde versucht, für einen eventuellen Cholesterinverlust infolge erneuter Bestrahlung durch Colsilmedikation einen Ausgleich zu schaffen.

Ergebnisse. Bei den Tierversuchen wurden bei 11 von 15 Kaninchen (d. s. 73%) bei der ersten Bestrahlung ein Cholesterinabsinken festgegestellt mit gleichzeitigem Auftreten von Katererscheinungen.

In dem zweiten Versuch wurden 7 Tiere bestrahlt. Kurz vor der Bestrahlung erhielten die Kaninchen 5 Tabletten Colsil in 5 ccm Öl mittels Magensonde. Es ergab sich bei 4 Kaninchen schon $2^1/_2$ Stunden nach der Bestrahlung ein wesentlicher Cholesterinanstieg über den Ausgangswert. Nach 24 Stunden war bei allen Versuchstieren eine bedeutende Steigerung des Cholesterinspiegels zu verzeichnen.

Bei den analog den Tierversuchen angestellten Untersuchungen am Menschen ergaben sich die nachstehenden Zahlen:

In dem ersten Versuch fand bei 13 von 20 Patienten (d. s. 65%) ein Cholesterinabsinken mit Auftreten von Röntgenkater statt. Vor der zweiten Bestrahlung erhielten die Kranken 2 Tabletten Colsil und nach der Bestrahlung stündlich je eine.

Es ergab sich bei den vorliegenden Untersuchungen als Endresultat, daß von den 13 Patientinnen 11 (d. s. etwa 85%) mit einer Steigerung des Cholesterinspiegels gegenüber dem Ausgangswert reagiert hatten. Gleichzeitig blieb in der Mehrzahl der Fälle das Auftreten eines Röntgenkaters aus.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nach Röntgenbestrahlung mit einem Absinken des Cholesterinspiegels zu rechnen ist, verbunden mit dem Auftreten eines Röntgenkaters. Dieses aber konnte verhindert werden, wenn Cholesterin-Substitutionstherapie betrieben wird.

Das hier verwendete Therapeutikum war das von der Chemischen Fabrik Grünau, Berlin-Grünau hergestellte Colsil, ein Cholesterin-Lezithin-Präparat.

In den Tierversuchen wurden die Colsiltabletten fein zerrieben mit Olivenöl zusammen gegeben. Daß dieses Öl nicht in Rechnung gezogen zu werden braucht, liegt daran, daß es sich um ein pflanzliches Sterin, das Phytosterin handelt, das nicht resorbiert, sondern unverändert ausgeschieden wird. Dieses wurde auch durch experimentelle Untersuchungen, wo den Tieren nur reines Öl gegeben wurde, sichergestellt.

Von Bedeutung ist noch, daß bei den vorstehenden Versuchen keinerlei Unterschied in dem Verhalten des Cholesterinspiegels bei Karzinom und Nichtkarzinom nach Röntgenbestrahlung zu beobachten war.

* * *

An dieser Stelle möchte ich noch meinen herzlichsten Dank sagen Herrn Prof. Dr. L. Fraenkel, Herrn Prof. Dr. E. Schmitz und Herrn Priv.-Doz. Dr. Pfalz für die wertvollen Anregungen bei der Ausführung dieser Arbeit, Herrn Geheimrat Prof. Dr. L. Schott für die Bewilligung eines Stipendiums, das es mir ermöglichte, die Tierversuche in der vorher angeführten Weise auszubauen.

Lebenslauf.

Ich bin am 27. Juli 1905 zu Oppeln geboren. Nach meinem Schulbesuch in Groß-Strehlitz, Kattowitz, Oppeln und Laurahütte machte ich als Nichtschüler mein Abitur einer Oberrealschule vor einer Kommission des Provinzial-Schulkollegiums zu Breslau im Jahre 1927. Mein medizinisches Studium begann ich im S.-S. 1927 in Breslau, studierte dann in Wien, Freiburg i. B. und bestand mein Physikum im S.-S. 1929 in Breslau und ebenda im Jahre 1933 mein medizinisches Staatsexamen.